

# Nuotaikos sutrikimų gydymas vaistais nuo psichozės

## The Emerging Role of Antipsychotics in the Management of Mood Disorders

Elizabeth A. WINANS<sup>1,2</sup> ir Philip G. JANICAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Psichiatrijos klinikinių tyrimų centras ir Psichiatrijos skyrius, Medicinos kolegija, Čikagos Iliojaus universitetas, The Psychiatric Clinical Research Center and Department of Psychiatry, College of Medicine, University of Illinois at Chicago;

<sup>2</sup> Farmacinės praktikos skyrius, Farmacijos kolegija, Čikagos Iliojaus universitetas, JAV, Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago

### SANTRAUKA

Beveik 50 metų klasikiniai vaistai nuo psichozės (neuroleptikai) buvo pirmaeiliai medikamentai psichozėms, tokioms kaip schizofrenija ir sunkūs nuotaikos sutrikimai, gydyti. Šie medikamentai, nors ir priklausė skirtingoms cheminėms grupėms, pasižymi panašiu farmakologiniu ir šalutiniu poveikiu. Pagal jungimąsi prie dofamino<sub>2</sub> receptorių klasikiniai neuroleptikai yra skirstomi į stiprius ir silpnus. Deja, klasikiniai neuroleptikai pasižymi stipriu šalutiniu poveikiu: ekstrapiramidiniai simptomais, sedacija, anticholinerginiu bei antihistamininiu poveikiu, ortostatine hipotenzija. Be to, klasikiniai neuroleptikai nepakankamai veiksmingai gydo negatyviuosius simptomus (pvz., motyvacijos nebuvimą, kalbos skurdumą). Nuo 1990 m. atsiradę naujos kartos neuroleptikai (NKN) jau tapo pirmaeiliais vaistais nuo schizofrenijos. Naujųjų neuroleptikų šalutinis poveikis daug silpnesnis nei klasikinių. Neseniai išaiškinta, kad naujos kartos neuroleptikai yra veiksmingi gydymui rezistentiškos depresijos (GRD) atvejais kaip papildoma priemonė arba monoterapija. Šiame straipsnyje apžvelgiama literatūra apie naujos kartos neuroleptikų vartojimą sergant bipoliniu sutrikimu (manija, depresija ir mišriais epizodais); didžiąja depresija su psichozės požymiais, schizoafektiniu sutrikimu.

**RAKTAŽODŽIAI:** klasikiniai neuroleptikai, naujos kartos neuroleptikai, gydymui rezistentiška depresija, didžioji depresija su psichoze, bipolinis sutrikimas, schizoafektinis sutrikimas.

### SUMMARY

For almost 50 years, traditional antipsychotics have been the primary treatment of psychotic disorders such as schizophrenia and more severe mood disorders. These agents, while of different chemical classes, possess similar pharmacologic and side effect profiles. Traditional antipsychotics are classified as either high or low potency as determined by their affinity for dopamine<sub>2</sub> receptors. Unfortunately, they produce significant side effects including extrapyramidal symptoms, sedation, anticholinergic and antihistaminic effects and orthostatic hypotension. Further, traditional antipsychotics have limited efficacy in the treatment of negative symptoms (e.g., amotivation, poverty of speech) and may even worsen mood symptoms. Beginning in the early 1990s, the novel antipsychotics were introduced and have since become first line agents in the treatment of schizophrenia. In addition, their side effect profiles are generally more tolerable as compared to the traditional agents. Recently, novel antipsychotics have demonstrated benefit for treatment refractory mood disorders either as adjunctive or monotherapy. This article will review the existing literature regarding the use of antipsychotics in the treatment of bipolar disorder, manic and mixed episodes; major depression with psychotic features and schizoaffective disorder, bipolar and depressed type.

**KEY WORDS:** traditional antipsychotics, novel antipsychotics, refractory mood disorders, major depression with psychotic features, bipolar disorder, schizoaffective disorder.

### IVADAS

Dar visai neseniai klasikiniai neuroleptikai gydant schizofreniją ir kitus psichozinius sutrikimus (bipolinį sutrikimą, schizoafektinį sutrikimą) buvo pasirenkami pirmiausia. Nors priklausė skirtingoms cheminėms grupėms, klasikiniai neuroleptikai (KN) pasižymi panašiu farmakologiniu bei šalutiniu poveikiu. Pagal jungimąsi prie dofamino<sub>2</sub> receptorių KN yra skirstomi į stiprius ir nėstiprius neuroleptikus. Tikima, kad šis KN farmakologinis poveikis, skiriant juos bioekvivalentinėmis dozėmis, vienodai mažina psichozės simptomus. Deja, KN nepakankamai veiksmingai gydo negatyviuosius simptomus (tokius kaip motyvacijos trūkumas, kalbos skurdumas), pasireiškiančius schizofrenija sergantiems pacientams, o gydant jais sunkius nuotaikos sutrikimus, gali sustiprėti depresijos simptomai. Alfa<sub>2</sub> adrenerginių ir muskarininių receptorių blokavimas dažnai sukelia sunkų šalutinį poveikį: ortostatine hipo-

tenzija, vidurių užkietėjimą ar šlapimo susilaikymą. Stiprūs vaistai daugiau linkę sukelti ekstrapiramidinius simptomus. Dėl šio neurologinio šalutinio poveikio pacientai dažnai nustoja juos vartoti. Vartojant KN dažnai pasireiškia svarbi ir negrįžtama komplikacija – vėlyvoji diskinezija. Taigi reikia veiksmingesnių medikamentų, skirtų įvairiems simptomų kompleksams (pvz., negatyviesiems, kognityviniams ir nuotaikos simptomams) gydyti bei sukelti mažiau šalutinių poveikių.

### NAUJOS KARTOS NEUROLEPTIKŲ FARMAKOLOGIJA

1990 m. JAV rinkoje atsirado pirmasis naujos kartos neuroleptikas – klopazinas. Greitai po jo atsirado risperidonas ir olanzapinas, palyginti neseniai atsirado kvetiapienas. Šie naujieji preparatai smarkiai skiriasi nuo klasikinių neuroleptikų savo farmakologija ir šalutiniu poveikiu.

Farmakologiniai skirtumai tarp KN ir naujos kartos neuroleptikų (NKN):

- Stipri serotonino<sub>2</sub> ir dofamino<sub>2</sub> blokada.
- Santykinis selektyvumas dofamino<sub>2</sub> receptoriams limbinėje sistemoje.
- Mažas prisijungimas prie dofamino<sub>2</sub> ir dofamino<sub>1</sub> receptorių.
- Stiprus jungimasis prie dofamino<sub>4</sub> receptorių.

Dofaminerginio selektyvumo ir neuroreptorių poveikio skirtumai užtikrina unikalų požiūrį į schizofrenijos, gimininių psichozinių sutrikimų ir sunkesnių nuotaikos sutrikimų simptomų gydymą.

## NAUJOS KARTOS IR KLASIKINIŲ NEUROLEPTIKŲ VEIKSMINGUMO PALYGINIMAS

KN padeda maždaug 65 proc. schizofrenija sergančių pacientų. Dauguma dvigubai aklų tyrimų parodė, kad šie medikamentai efektyvesni už placebo ir ekvivalentiški vieni kitiems. Tačiau daugumoje šių seniau atliktų tyrimų buvo tiriami schizofrenija sergantys, gydymui nerezistentiški pacientai, ir gydymo efektyvumas buvo vertinamas pagal poveikį pozityviems schizofrenijos simptomams. Deja, KN geriausiai atveju pasižymi minimaliu poveikiu negatyviems simptomams arba visai juo nepasižymi. Vis daugiau naujų tyrimų patvirtina NKN veiksmingumą gydant negatyviuosius schizofrenijos simptomus. NKN mažiau sutrikdo kognityvinę funkciją nei KN. Tačiau bene svarbiausia yra tai, kad NKN pasirodė esą veiksmingi rezistentiškų gydymui schizofrenijos formų atvejais.

## NAUJOS KARTOS IR KLASIKINIŲ NEUROLEPTIKŲ ŠALUTINIO POVEIKIO PALYGINIMAS

Silpni neuroleptikai (tiek klasikiniai, tiek naujieji) rečiau sukelia ekstrapiramidinius simptomus (EPS), bet kelia didesnę riziką širdies ir kraujagyslių sistemai (ortostatine hipotenzija, QT tarpo prailgėjimas), juos vartojant dažniau pasireiškia anticholinerginiai ir kiti centrinės nervų sistemos (CNS) šalutiniai poveikiai (pvz., sedacija ir traukulių slenksčio sumažėjimas). Visi KN labai padidina prolaktino kiekį kraujyje, o risperidono sukeliama hiperprolaktinemija pasitaiko rečiau ir gali būti susijusi su risperidono doze. Šis prolaktino padidėjimas gali sukelti galaktorėją, gali atsirasti ginekomastija.

NKA yra saugesni ir geriau toleruojami. Dauguma (bet ne visi) NKN yra saugesni širdies ir kraujagyslių sistemai (pvz., minimaliai keičia arba nekeičia QT intervalo). Neseniai serindolis buvo pašalintas iš Europos rinkos dėl mirčių, nulemtų QT intervalo prailgėjimo. Ziprazidonas, vis dar laukiantis registracijos JAV, taip pat gali ilginti QT. Ziprazidono poveikio širdies laidumui klinikinė svarba vis dar nėra iki galo aiški dėl to, kad iki šiol vaistas buvo skirtas nepakankamai dideliame pacientų skaičiui.

Klozapinas, kvetiapienas ir aripiprazolas (dar tik tiriamas medikamentas) praktiškai nesukelia EPS, skiriant juos rekomenduojamomis dozėmis. Nors galvojama, kad risperidonas ir olanzapinas sukelia priklausomus nuo dozės EPS, jie pasireiškia daug rečiau nei KN sukeliami EPS.

Svoris gali padidėti vartojant visus vaistus nuo psichozės, tačiau šis šalutinis poveikis labiau būdingas klozapinui ir olanzapinui. Pacientai, vartojantys klozapino, pirmaisiais šio preparato vartojimo metais priauga vidutiniškai apie 15 kg svorio. Be to, šie preparatai sutrikdo gliukozės kontrolę diabetu sergantiems pacientams, provokuoja diabeto atsiradimą ir ketoacidozę. Visi NKN, išskyrus ziprazidoną, labiau už haloperidolį skatina svorio augimą [1].

**Klozapiną nėra saugu vartoti dėl galimos agranulocitozės.** Agranulocitozės rizika didesnė moterims, tačiau ji nepriklauso nei nuo amžiaus, nei nuo paros dozės. Agranulocitozė retai pasireiškia pirmą gydymo klozapinu mėnesį, tačiau dažniausiai pasireiškia penktą-dvidešimt penktą gydymo savaitę [2]. Dėl šios rizikos būtina nuolat tikrinti klozapinu gydomų pacientų kraują.

Su klozapino vartojimu susiję traukuliai dažniausiai pasireiškia dėl greito dozės didinimo ir priklauso nuo bendros paros dozės. Aprašyti farmakokinetinės sąveikos su fluvoksaminu atvejai. Dėl šios sąveikos staiga padidėja klozapino koncentracija serume ir pasireiškia traukuliai. Traukulių rizika sumažėja, jei dozė didinama iš lėto. Jei pacientui atsirado traukulių:

- Patikrinkite klozapino koncentraciją kraujyje.
- Mažinkite klozapino dozę, jei tai įmanoma.
- Papildomai paskirkite vaisto nuo traukulių (pavyzdžiui, valproinės rūgšties).
- Keiskite klozapiną kitu vaistu nuo psichozės.

## NUOTAIKOS SUTRIKIMŲ GYDYMAS VAISTAIS NUO PSICHOZĖS

Vaistais nuo psichozės gydomas bipolinis sutrikimas, didžioji depresija ir schizoaftinis sutrikimas. Šie nuotaikos sutrikimai, ypač jei juos komplikuoja psichozės požymiai, nepasiduoda monoterapijai antidepresantu ar nuotaikos stabilizatoriumi. Todėl neuroleptikai dažnai vartojami kaip papildoma terapija. Neseniai NKN pasirodė efektyvūs gydant:

- bipolinį sutrikimą, maniją ir mišrius epizodus;
- didžiąją depresiją su psichozės požymiais;
- schizoaftinį sutrikimą, bipolinį ir depresinį tipą.

### Bipolinis sutrikimas

Bipolinis sutrikimas daugiausia gydomas nuotaikos stabilizatoriais (ličiu, valproatais, karbamazepinu). Kadangi iki jų poveikio pradžios gali praeiti keletas dienų, neuroleptikai ir (ar) benzodiazepinai yra dažnai vartojami manijos, depresijos ar mišraus epizodo gydymo poveikiui pagreitinti. Dažnai gydant vien nuotaikos stabilizatoriaus gali nepakakti, todėl gali tekti vartoti vaistų derinius, taip pat ir neuroleptiko. Toks požiūris turi trūkumų. Manoma, kad toks intermisinis KN skyrimas gali dažniau sukelti vėlyvąją diskineziją ligoniams, sergantiems bipoliniu sutrikimu, nei sergantiems schizofrenija.

Kitos neuroleptikų vartojimo problemos:

- Padaugėja šalutinių poveikių.
- Didėja gydymo kaina.
- Padidėja vaistų sąveikos rizika.
- Pacientai nenoriai sutinka gydytis.

Prasidėjus ūminiam manijos epizodui labai sujaudintiems pacientams gali pasireikšti kliniškai reikšminga dehidracija ir išsekimas. Tokiomis aplinkybėmis KN sumažina sergamumą ir

mirtingumą. Kontroluoti tyrimai parodė, kad KN efektyviau už placebo gydė ūminį manijos epizodą. Vis dėlto penkių kontroliuotų ūminės manijos tyrimų metaanalizė parodė, kad litis statistiškai patikimai buvo efektyvesnis už KN (teigiamas poveikis gydant ličiu buvo 89 proc., 54 proc. gydant TA)[4]. Nors KN nusileidžia klasikiniams nuotaikos stabilizatoriams veiksmingumu, tačiau turi ir privalumų:

- Greičiau pradeda veikti, ypač tai svarbu, kai reikia slopinti psichomotorinį sujaudinimą.
- Injekcinės neuroleptikų formos leidžia greitai pasiekti norimų rezultatų ir gydymo poveikis išlieka.
- Galimas timoleptinis NKN poveikis [5].

Dėl pastarosios savybės vis dažniau pasisakoma už nuotaikos sutrikimų gydymą NKN. Be to, reiktų paminėti, kad panašiai kaip standartiniai antidepresantai, risperidonas ir olanzapinas gali provokuoti maniją bipoliniu sutrikimu sergantiems depresiškiems pacientams.

Nors nuo 1990-ųjų dauguma atvirų tyrimų patvirtino NKN veiksmingumą gydant rezistentiškus gydymui nuotaikos sutrikimus, interpretuoti tyrimų duomenis sunku dėl to, kad dažniausiai kartu būdavo vartojama kitų psichotropinių vaistų, o atvejų skaičius yra nepakankamas išvadoms daryti. Klozapinas buvo pirmasis NKN, kurio efektyvumas buvo patvirtintas dalinai kontroliuotų tyrimų metu. Neseniai pradėti sudėtingesni tyrimai, tiriantys risperidono ir olanzapino poveikį įvairiems nuotaikos sutrikimams.

## **Klozapinas**

Be antipsichozinio poveikio, vartojant pacientams, kuriems pasireiškia nuotaikos sutrikimo ir psichozės simptomai, keletas tyrimų rodo timoleptinį klozapino poveikį [6]. Pavyzdžiui, Suppes ir kolegų atlikto tyrimą su atsitiktiniu būdu atrinktais pacientais. Pacientai buvo gydomi klozapinu, kurio buvo skiriama kartu su kitais klasikiniiais vaistais. Tyrime dalyvavo 37 schizofafektiniu sutrikimu ir bipoliniu sutrikimu sergantys pacientai [7]. Kas mėnesį vertindami gydymo rezultatus, tyrėjai padarė išvadą, kad klozapinas pasižymi stipriu poveikiu manijai ir nuotaiką stabilizuojančiu poveikiu. Tačiau kadangi nebuvo skirtumo tarp dviejų gydymo grupių vertinant pagal Hamiltono depresijos vertinimo skalę, iškilo klausimas dėl šio preparato poveikio gydant depresiją. Pacientams, kurie sirgo schizofafektiniu sutrikimu, skirta didesnė klozapino dozė (623 mg/p), o pacientams, sergantiems bipoliniu sutrikimu, skirta 234 mg/p. Abiejų grupių pacientams poveikis buvo panašus.

## **Olanzapinas**

Atlikdami olanzapino nuotaiką gerinančio poveikio tyrimus gydant schizofrenija sergančius ligonius, Tohen ir kolegų atliko 2 dvigubai aklius, placebo kontroliuojamus tyrimus su atsitiktiniu būdu atrinktais pacientais ir tyrė olanzapino poveikį ūminei manijai. Pirmame tyrime 70 pacientų atsitiktiniu būdu buvo atrinkti į olanzapino ir 69 pacientai - į placebo grupę. Tyrimas truko 3 savaites [8]. Buvo naudojama Young manijos vertinimo skalė (YMVS) kaip pirminė efektyvumo vertinimo priemonė. Antrinės efektyvumo vertinimo priemonės buvo: Pozityviųjų ir negatyviųjų simptomų vertinimo skalė (PANS), Hamiltono depresijos vertinimo skalė (HAMDVS) ir Klinikinė bendro įspūdžio skalė (KBİS). Pradinė olanzapino dozė buvo 10 mg/p ir vidutinė dozė buvo 14,9 mg/p. Per pirmas 10 dienų vidutinė lorazepamo dozė, kurią reikėjo papildomai skirti, buvo 1,7 mg/p placebo grupei ir 1,1 mg/p olanzapino grupei. Pagal vaistų nuo parkinsonizmo vartojimą statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo. Gydymas buvo laikomas veiksmingu, jei YMVS rezultatai pagerėjo >50 proc. Tokia reakcija buvo būdinga 49 proc. olanzapino grupės pacientų ir 24 proc. placebo grupės pacientų. Toliau olanzapinu gydomų pacientų YMVS rezultatai daug labiau pasikeitė, palyginti su pradiniais, nei placebo grupės pacientų (-10,26 ir -4,88, p=0,02). Be to, tik olanzapino grupės pacientų būklė statistiškai reikšmingai pagerėjo pagal PANS ir KBİS. Nebuvo skirtumo tarp grupių pagal HAMDVS rezultatus. Vėlesnėje analizėje, paremtoje psichozės faktorių buvimu ar nebuvimu, vertinant tarp placebo ir olanzapino grupės, ar būklė pagerėjo, skirtumo tarp grupių nebuvo (F=0,02, df=1, p=0,88). Gydant olanzapinu būklė vienodai pagerėjo tiek pacientų, sergančių manija, tiek pacientų, sergančių mišria būseną. Iš viso beveik 50 proc. placebo grupės ir 25 proc. olanzapino grupės pacientų nustoti gydyti dėl nepakankamo veiksmingumo. Nei vienas olanzapino grupės pacientas nepasitraukė iš tyrimo dėl šalutinio poveikio.

Neseniai Tohen ir kolegų paskelbė antro ūminės manijos tyrimo rezultatus (n=115). Tyrimas truko 4 savaites, pacientams buvo skiriama didesnė pradinė olanzapino dozė (15 mg, palyginti su 10 mg pirmame tyrime) ir mažiau papildomų anksiolitikų, o rezultatai buvo panašūs [9]. Vidutinė olanzapino dozė buvo 16,4 mg/p, 65 proc. olanzapinu gydytų pacientų būklė pagerėjo vertinant pagal teigiamos reakcijos kriterijus (būklė palyginti su YMVS labai pagerėjo ≥50 proc.) ir 43 proc. placebo gydytų pacientų. Placebo ir olanzapino poveikis galėjo būti geresnis dėl to, kad tyrimas truko viena savaitė ilgiau. Taigi ilgesnis gydymo laikas ir (ar) saugi stacionaro aplinka suvaidino svarbų vaidmenį. Buvo išanalizuota būklė pagal atskirus YMVS punktus. Pasirodė, kad olanzapinas daug labiau sumažino pakilią nuotaiką, o tai reiškia, jog olanzapino poveikis manijai nepriklauso nuo antipsichozinių savybių. Šiame tyrime 42 pacientams pasireiškė kliniškai reikšmingi depresijos simptomai (vidutinis balų skaičius pagal HAMDVS buvo 26). Pacientų, atsitiktiniu būdu atrinktų į olanzapino grupę (N=21), būklė tyrimo pabaigoje pagerėjo (vertinta pagal HAMDVS) daug labiau nei placebo grupės pacientų būklė (-12,29 palyginti su -6,81, p=0,046). Tai rodo, kad olanzapinas taip pat gali sumažinti depresijos simptomus, susijusius su mišrios būsenos epizodu. Tai pritarę nuomonei, kad olanzapinas pasižymi "nuotaiką stabilizuojančiu poveikiu".

## **Risperidonas**

Lane ir kolegų aprašė atvejį, kai risperidono monoterapija palengvino tiek depresijos, tiek manijos simptomus, susijusius su bipoliniu sutrikimu.

Jaunas kinitis, kuris patyrė pirmą savo gyvenime manijos epizodą, buvo gydomas 6 mg/p risperidono. Psichozės ir nuotaikos sutrikimai praėjo per 3 savaites. Keletą mėnesių po to, kai šis pacientas nebevartojo jokių vaistų, jam pasireiškė depresijos epizodas. Vėl buvo pradėta risperidono monoterapija ir depresijos simptomai praėjo [10]. Keck ir kolegų teigia, kad risperidonas sustiprino nuotaikos stabilizatorių poveikį 11 bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų (7 pacientai sirgo manija, 2 - mišriomis būsenomis ir 2 - depresija). Efektyvumas buvo vertinamas naudojant 4 balų skalę. Pasirodė, kad 9 iš 11 pa-

cientų risperidonas sustiprino nuotaikos stabilizatorių poveikį [11]. Vėliau Ghaemi atliko 6 savaičių tyrimą. Risperidono, kaip gydymo veiksmingumą didinančio medikamento, jis skyrė 14 manija sergančių pacientų ( $2,8 \pm 1,8$  mg/p.). Pagal KBIS 9 iš 14 pacientų (64 proc.) būseną labai pagerėjo ir Bendro veiklos įvertinimo skalės rezultatai pagerėjo nuo (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis)  $48,2 \pm 4,9$  iki  $58,8 \pm 7,3$  ( $t=4,49$ ,  $p=0,0006$ , porinis  $t$  testas) [12].

#### **Kiti vaistai**

Aripiprazolas yra naujas dar tyrinėjamas neuroleptikas. Šis preparatas turi dvigubą poveikį dofamininei sistemai ( $D_2$  posinapsinė receptorių blokada ir  $D_2$  presinaptinių autoreceptorių agonizmas). Preliminarūs III fazės klinikinių schizofrenijos ir schizoafektyvių tyrimų rezultatai rodo, kad šis preparatas yra efektyvesnis už placebo ir toks pat veiksmingas kaip haloperidolis. Šiuo metu tyrinėjamas aripiprazolo veiksmingumas gydant schizoafektyvų sutrikimą ir bipolinio sutrikimo manijos tipą.

#### **Didžioji depresija su psichozės požymiais**

Klasikiniai neuroleptikai gali sukelti negatyvius simptomus schizofrenija sergantiems pacientams, tai gali būti klaidingai palaikoma depresijos ar deficito sindromu [13]. Kaip minėta, šie medikamentai gali turėti depresogeninį poveikį schizofrenija sergančių pacientų populiacijai. Praeityje daryti tyrimai parodė, kad klasikinių neuroleptikų monoterapija gali būti veiksmingai gydomi depresiniai sutrikimai. Nė viename tyrime klasikiniai neuroleptikai nebuvo efektyvesni už imipraminą, tačiau kai kurie tyrimai parodė, kad klasikiniai neuroleptikai padėjo labiau nei placebo. Deja, šių tyrimų metu galėjo būti tirti pacientai, sergantys anergine schizofrenija ar psichozine depresija.

Dažnai pacientai, sergantys depresija, kai kartu pasireiškia psichozės simptomai, gydomi antidepresanto ir neuroleptiko deriniu. Tie pacientai, kuriems nepadėjo keletas bandymų gydantis vaistais ar yra grėsmė gyvybei, gali būti gydomi elektrot-raukulių terapija (ETT).

Rothschild pademonstravo retrospektyvią didžiąją depresiją ar bipolinio I tipo sutrikimu su psichozės požymiais sergančių pacientų diagramą [14]. Sužinojus ligos anamnezę ir demografinius duomenis, įrašai apie vaistų skyrimą buvo išbraukti. Tyrėjas aklu būdu kiekvieno paciento būklę vertino pagal 7 balų Likert skalę: 1=labai pagerėjo, 7=labai pablogėjo. 15 pacientų, sergančių psichozine depresija ir gydytų olanzapinu, būklė buvo lyginama su 15 pacientų, gydytų klasikiniiais vaistais nuo psichozės, būkle. 80 proc. kiekvienos grupės pacientų taip pat buvo skiriama antidepresanto. Vidutinė olanzapino dozė buvo  $12,0 \pm 4,8$  mg/p ir klasikinių neuroleptikų dozė buvo  $293 \pm 98,7$  mg/p, skaičiuojant ekvivalentinėmis chlorpromazino dozėmis. Įrašant 10 iš 15 (67 proc.) olanzapino grupės pacientų būklė buvo vertinama kaip pagerėjusi ar labai pagerėjusi, palyginti su 4 iš 15 (27 proc.), gydytų klasikiniiais vaistais nuo psichozės ( $p=0,037$ ). Pacientų, sergančių monopoline depresija, grupėje 8 iš 11 (73 proc.) olanzapino grupėje ir 3 iš 11 (27 proc.) pacientų KN grupėje būseną buvo vertinama kaip labai ar labai stipriai pagerėjusi (Fisher tikslumo testas;  $p=0,043$ ).

Neseniai tyrėjai tyrė NKN sugebėjimą stiprinti (augmentuoti) antidepresantų poveikį, netgi jų skiriant pacientams, kuriems

nepasireiškė psichozė. Pavyzdžiui, Ostroff ir Nelson atliko atvira tyrimą su pacientais, kuriems nepadėjo gydymas SSRI, trukęs vidutiniškai 7,3 savaites [15]. Visų 8 pacientų būseną, papildomai paskyrus risperidono (1 mg/p), labai pagerėjo. 1998 m. kasmetiniame Naujų vaistų klinikinio vertinimo grupės susitikime buvo paskelbtas 8 savaičių dvigubai aklas tyrimas, kuriame 28 pacientams, sergantiems gydymui rezistentiška depresija be psichozės simptomų, buvo skiriama olanzapino, fluoksetino ir jų deriniai. Remiantis MADVS (Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skale) ir KBIS rezultatais, terapija vaistų deriniu pripažinta kaip efektyvesnė už monoterapiją [16].

Preliminarių tyrimų rezultatai leidžia galvoti, kad risperidonas ir olanzapinas pasižymi antidepresinėmis savybėmis. Vartota maža risperidono dozė buvo: 1 mg/p ir vidutinė olanzapino dozė: 10mg/p; šalutinių poveikių rizika buvo minimali. Reikalingi tolimesni ir didesni, gerai kontroliuoti tyrimai šių preparatų antidepresiniam poveikiui bei jų saugumui tyrinėti, visų pirma skiriant jų kartu su antidepresantais. Kyla klausimas, ar monoterapija šiais medikamentais tokiems pacientams taip pat bus efektyvi?

#### **Schizoafektyvus sutrikimas**

Neuroleptikai yra pagrindinė schizoafektyvio sutrikimo gydymo priemonė. Schizoafektyvio sutrikimo depresinio tipo atveju, jei yra šiuo sutrikimu sirgusių šeimoje, gydymo rezultatai ir prognozė yra geresni nei sergant schizofrenija. Šiai pacientų kategorijai tikslingiausia neuroleptikų vartoti reguliariai, o antidepresantų – protarpiais. Priešingai, bipolinis subtipas panašesnis į klasikinių bipolinį sutrikimą, todėl neuroleptikai dažnai derinami su nuotaikos stabilizatoriais ir (ar) antidepresantais [17]. NKN gali padaryti perversmą gydant šį sutrikimą, nes gydo tiek psichozinius, tiek nuotaikos sutrikimus.

Svarbu rasti geriausius vaistus kiekvienam schizoafektyvio sutrikimo subtipui. Nors pageidautina monoterapija vaistu nuo psichozės, pacientams dažnai tenka skirti vaistų derinius (nors ir periodiškai). Todėl reikalingi tyrimai su atsitiktiniu būdu atrinktais pacientais šios pacientų grupės monoterapijai bei gydymui vaistų deriniais įvertinti. NKN gali taip pat skirtis vienas nuo kito savo specifiniu timoleptiniu poveikiu (veikia depresiją, maniją ar ir tai, ir tai).

Janicak ir kolegos ištyrė 62 schizoafektyviu sutrikimu sergančius pacientus, kurie dalyvavo dvigubai aklaime tyrime su atsitiktiniu būdu atrinktais pacientais. Tyrimo dalyviams buvo skiriama arba risperidono (iki 10 mg/p), arba haloperidolio (iki 20 mg/p) [18]. Poveikis buvo vertinamas tyrimo pradžioje ir vėliau kas savaitę naudojant PANS, HAMDVS ir Klinikisto manijos vertinimo skalę (KMVS). Abiejų grupių pradiniai HAMDVS ir PANS rezultatai buvo panašūs. Nepaisant, kad grupės buvo suskirstytos atsitiktiniu būdu, risperidono grupės pacientų pradiniai KMVS rodmenys buvo daug aukštesni nei haloperidolio grupės pacientų. Vidutinės risperidono dozės šiame tyrime buvo  $5,5 \pm 1,8$  mg/p ir  $10,8 \pm 4,1$  mg/p haloperidolio. Abiejų pacientų grupių būklė pagerėjo ir nebuvo skirtumo vertinant vidutinius pradinių PANS ir KMVS rezultatų pokyčius. Tačiau HAMDVS rodmenų analizė parodė, kad tų pacientų ( $N=37$ ), kurie buvo labai depresiški tyrimo pradžioje (HAMDVS  $>20$ ) ir kuriems buvo skiriama risperidono, būklė pagerėjo labiau nei pacientų, kuriems buvo skiriama haloperidolio ( $18 \pm 13$  palyginant su  $8 \pm 11$ ,  $p=0,02$ ). Teigiamu gydymo poveikiu

buvo laikoma, kai HAMDVS balų sumažėjo 50 proc. Taip buvo 75 proc. risperidono grupės pacientų ir 38 proc. haloperidolio grupės pacientų. Toks pacientų būklės pagerėjimas nebuvo susijęs su tuo, kad labiau sumažėjo negatyviųjų simptomų ir mažiau pasireiškė EPS. Risperidonas buvo geriau toleruojamas ir sukėlė mažiau šalutinių poveikių nei haloperidolis. Tolimesni tyrimai turėtų palyginti naujų vaistų - risperidono ir olanzapino - poveikį gydant schizoaftinį sutrikimą, išaiškinti, ar skiriasi šių vaistų monoterapijos ir derinių su kitais timoleptikais efektyvumas gydant įvairius schizoaftinio sutrikimo subtipus.

Atliekami schizoaftinio sutrikimo gydymo nauju neuroleptiku aripiprazolu veiksmingumo tyrimai. Preliminarūs tyrimų, atliktų Kane, rezultatai rodo, kad aripiprazolas (15 mg ir 30 mg/p) veiksmingesnis už placebo ir toks pat veiksmingas kaip haloperidolis. Jis geriau toleruojamas nei 10 mg/p haloperidolio, praktiškai nesukelia EPS ir nedidina prolaktino kiekio kraujyje. Nuotaiikos sutrikimų gydymo šiuo vaistu efektyvumui nustatyti yra reikalingi tyrimai.

Ziprazidonas, naujas preparatas, laukia registracijos JAV. III fazės tyrimai, panašūs į olanzapino ir risperidono tyrimus, parodė, kad ziprazidonas mažina depresijos simptomus gydant schizofrenija bei schizoaftiniu sutrikimu sergančius pacientus.

### Mišrios diagnostinės grupės

Neseniai Mullen ir kolegos pristatė 4 mėnesius trukusio multicentrinio, atviro tyrimo, lyginusio depresinių simptomų, susijusių su psichoziniais sutrikimais, gydymo kvetiapiu ir risperidonu rezultatus [19]. Diagnozės, nustatytos tyrime dalyvavusiems pacientams: bipolinis sutrikimas, didžioji depresija, schizoaftinis sutrikimas, schizofrenija bei depresija su psichozės simptomais. Pacientai atsitiktiniu būdu atrinkti į kvetiapiu ir risperidono grupes. Buvo vartojamos įvairios vaistų dozės. Gydymo poveikis buvo vertinamas pagal HAMDVS vi-

duolinių rodiklių pokyčius (lyginta su pradiniais). Abiejų grupių pacientų depresijos simptomai sumažėjo, tačiau daug labiau kvetiapiu nei risperidono grupėje (44,6 proc. ir 34,4 proc.,  $p=0,0015$ ). Pacientams, kurių depresija pagal HAMDVS buvo sunkesnė ( $\geq 20$ ), kvetiapius labiau nei risperidonas sumažino depresijos simptomus ( $p=0,0051$ ). Abiejose pacientų grupėse schizofrenija sergantiems pacientams reikėjo skirti didesnes medikamentų dozes nei bipoliniu sutrikimu sergantiems pacientams ( $p<0,05$ ). Šis preliminarus tyrimas rodo, kad abu vaistai efektyviai mažina depresijos simptomus įvairių psichozinių sutrikimų grupių pacientams.

### PABAIGA

Neuroleptikai dažnai vartojami gydant nuotaiikos sutrikimus. Praeityje klasikiniai neuroleptikai dėl slopinančio ir trankvilizuojamojo poveikio buvo vartojami sujaudintiems pacientams gydyti. Šiandien į pirmą vietą iškyla NKN, nes jie veiksmingesni, saugesni ir sukelia mažiau šalutinių poveikių nei klasikiniai neuroleptikai. NKN gali būti veiksmingi kaip pirminiai nuotaiikos stabilizatoriai bei kitų medikamentų poveikį stiprinančios priemonės. Tolimesnis tyrimas reikalingas NKN monoterapijos vaidmeniui nuotaiikos sutrikimų gydyme išsiaiškinti. Tyrimų duomenys rodo, kad kai NKN yra vartojami gydant nuotaiikos sutrikimus (kaip gydymą sustiprinantis faktorius ar monoterapija), reikalingos mažesnės dienos dozės nei gydant psichozinius sutrikimus, dėl to šalutinio poveikio rizika išlieka minimali. Kadangi NKN yra santykinai "nauji", palyginti su klasikineis vaistais nuo psichozės, reikalingas tolimesnis tyrimas ilgalaikiam šalutiniam poveikiui (vėlyvajai diskinezijai, svorio augimui) įvertinti. Kuriantis NKN parenterinėms formoms (greito poveikio ir ilgo veikimo), šiais vaistais dažniau bus gydomi psichoziniai ir nuotaiikos sutrikimai. Kol kas vyksta ilgalaikiai tyrimai ir šių preparatų vartojimas palai komajai terapijai turi būti pagrįstas faktais.

Vertė gyd. D.Deltuvienė

### LITERATŪRA

- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FA. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 3<sup>rd</sup> edition. - Baltimore, "Williams & Wilkins", in press.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FA. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 2<sup>nd</sup> edition. - Baltimore, "Williams & Wilkins", 1997.
- Winans EA, Cohen LW. Clinically significant drug interactions in psychiatry // *Psych Annals*. - 1998, vol. 28 (7), p. 399-405.
- Janicak PG, Verma M, Martis B. Antipsychotics in the treatment of mood disorders: part I // *Int Drug Ther News*. - 1999, vol. 34(10), p. 73-80.
- Janicak PG, Martis B, Verma M. Antipsychotics in the treatment of mood disorders: part II // *Int Drug Ther News*. - 1999, vol. 34(11), p. 81-88.
- Banov MD, Zarate CA Jr, Tohen M, Scialabba D, Wines JD Jr, Kolbrener, et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: Polarity predicts response in long-term follow-up // *J Clin Psych*. - 1994, vol. 55, p. 295-300.
- Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush JA. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine vs. treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania // *Am J Psych*. - 1999, vol. 156, p. 1164-69.
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa K, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania // *Am J Psych*. - 1999, vol. 156, p. 702-9.
- Tohen M, Jacobs TG, Grundy ST, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Does olanzapine have mood stabilizing properties? A double-blind, placebo controlled study in patients with acute bipolar mania // *Arch Gen Psych*, in press.
- Lane HY, Chiu WC, Chang WH. Risperidone monotherapy for mania and depression // *Am J Psych*. - 1999, vol. 156 (7), p. 1115.
- Keck PE, Wilson DR, Strakowski SM, et al. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders // *J Clin Psychiatry*. - 1995, vol. 56, p. 466-70.
- Ghaemi SN, Sachs GS, Baldassano CF, et al. Acute treatment of bipolar disorder with adjunctive risperidone in outpatients // *Can J Psychiatry*. - 1997, vol. 42: (2), p. 196-99.
- Mullen JA, Sajatovic M, Sweitzer D. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychotic disorders. Poster presentation. - American College of Neuropsychopharmacology, 1999.
- Rothschild AJ, Bates KS, Boehringer KL, Syed A. Olanzapine response in psychotic depression // *J Clin Psych*. - 1999, vol. 60, p. 116-8.
- Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression // *J Clin Psychiatry*. - 1999, vol. 60, p. 256-9.
- Shelton R, Tollefson G, Tohen M, et al. The study of olanzapine plus fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder without psychotic features. In: Abstracts of the 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit - Boca Raton, Fla, June 10-11, 1998.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM. Schizoaffective disorder: role of atypical antipsychotics // *Schizophrenia research*. - 1999, vol. 35, p. S5-S12.
- Janicak PG, Keck PE, Davis JM, Kascow JE, Tugrul K, Dowd SM, et al. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. - Submitted for publication.
- Mullen JA, Sajatovic M, Sweitzer D. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychotic disorders. Poster presentation. - American College of Neuropsychopharmacology, 1999.

Gauta: 2000 07 10

Priimta spaudai: 2000 09 12